

KETERSEDIAAN HAYATI SALISILAT SETELAH PEMBERIAN SEDIAAN KAPSUL ASETOSAL YANG DIDISPERSIKAN DALAM CAMPURAN POLI-ETILEN GLIKOL (PEG) 4000 - TWEEN 80 (1:2)

THE BIOAVAILABILITY OF SALICYLATE AFTER ADMINISTRATION OF CAPSUL CONTAINING DISPERSED ACETOSAL IN A (1:2) MIXTURE OF POLYAETHYLENE GLYCOL (PEG) 4000 - TWEEN 80

Riswaka Sudjaswadi

Lab. Farmasi Fisika, Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi UGM

ABSTRAK

Penelitian tentang perubahan ketersediaan hayati salisilat setelah pemberian asetosal yang didispersikan dalam campuran (1:2) polietilen glikol (PEG) 4000 - tween 80 (PT) telah dilakukan, dengan tujuan untuk menghimpun data tentang proses interaksi obat - PT dan proses modifikasi membran, serta uji kemungkinan penggunaan PT sebagai vehicle dispersi padat. Sediaan diberikan dalam bentuk kapsul (dosis 300 mg) kepada kelinci jantan, kadar obat dalam darah ditetapkan secara spektrofotometri menurut metode Street dan Schenk yang dimodifikasi.

Data yang diperoleh menunjukkan bahwa penggunaan PT meningkatkan ketersediaan hayati relatif dan tetapan kecepatan absorpsi salisilat yang dibahas sebagai hasil proses modifikasi membran dan interaksi kompleks obat-PT.

Kata kunci : Salisilat, ketersediaan hayati, poli etilen glikol, tween.

ABSTRACT

In order to obtain the corresponding data about the interaction between the drug-PT, and the membrane modification, and to observe the probability of the PT usage as the solid dispersion vehicle, the study of the bioavailability of salicylate after acetosal oral administration which was dispersed into the (1:2) mixture of poly-aethylene glycol 4000 - tween 80 had been carried out. The capsul dosage form was administered orally (300 mg in dose) to the male rabbit, and the drug blood level had been assayed by using the modified Street and Schenk's method.

The data showed that the increase of the relative bioavailability and absorption rate coefficient were as caused by the membrane modification and complex interaction processes.

[Metadata, citation and similar papers at core.ac.uk](#)

PENDAHULUAN

Polietilen glikol (PEG) sebagai salah satu contoh pelarut semipolar, dapat meningkatkan kecepatan pelarutan obat karena kemampuannya menurunkan lipofilitas obat, sehingga antara obat dan medium terjembatani untuk kemudian terlarut. Disamping itu, berdasarkan rumus molekulnya, PEG juga dapat berinteraksi kompleks dengan obat-obat tertentu, yang dapat mengurangi jumlah obat yang siap terabsorpsi (Polderman, 1990). Bahan tersebut juga merupakan komponen yang diperlukan untuk restrukturisasi membran agar reseptor tertentu berfungsi (Lefkowitz dkk., 1984), sehingga diduga peranannya dapat mengubah permeabilitas dan/ integritas membran yang bersangkutan.

Surfaktan merupakan suatu zat yang pada penggunaannya dengan kadar tinggi, yaitu jauh di atas harga *critical micelle concentration (cmc)* dapat terjadi interaksi kompleks dengan obat-obat tertentu, dan interaksi antara surfaktan dengan membran yang dapat menyebabkan perubahan permeabilitas dan/integritas membran yang bersangkutan. Hal itu menyebabkan perubahan aktivitas biologi obat pada penggunaannya hingga kadar tertentu (Attwood dan Florence, 1985).

Penelitian-penelitian tentang penggunaan PEG antara lain untuk peningkatan absorpsi dexamethazone lewat mata kelinci telah dilakukan oleh Attia dkk. (1988), demikian pula untuk peningkatan ketersediaan hayati salisilat setelah pemberian asetosal kepada kelinci (Riswaka dan Amroni, 1993). Sementara itu penelitian-penelitian tentang penggunaan tween 80 antara lain menurunkan absorpsi salisilat lewat membran sebelah dalam pipi hamster telah dilakukan oleh Kurosaki dkk. (1988), menaikkan kecepatan pelarutan dan daya antibakteri kloramfenikol (Riswaka, 1988) dan menaikkan kecepatan pelarutan dan penetrasi asetosal lewat membran tiruan (Riswaka dkk., 1988). Selanjutnya juga telah diteliti tentang penggunaan tween 80 untuk pengikat kompleks dengan 4 macam sulfonamide (Riswaka, 1992a), kemudian berdasarkan hasil-hasil tersebut dilakukan uji ketersediaan hayati sulfadiazine dengan subyek uji tikus putih jantan (Riswaka, 1992b), sulfamethazine (Riswaka, 1992c), dan sulfamerazine (Riswaka dan Amroni, 1991). Hasilnya menunjukkan peningkatan ketersediaan hayati obat yang dinyatakan sebagai akibat perubahan permeabilitas membran. Uji perbandingan perubahan ketersediaan hayati sulfametoksazole karena penggunaan PEG 400 dan tween 80 telah dilakukan pula, dan hasilnya menunjukkan peningkatan yang lebih nyata pada penggunaan tween 80 (Riswaka, 1993a). Morris dkk. (1992) melakukan penelitian tentang struktur smpuran PEG padat dengan tween 80 dalam berbagai komposisi berdasarkan pola *X-ray diffraction (XRD)* dan pola *differential scanning calorimetry (DSC)*. Selanjutnya telah diajukan pembahasan tentang posisi tween 80 yang paling ideal, yaitu terikat pada bagian amorf dalam polimer PEG, dan campuran tersebut dinyatakan sebagai pembawa yang baik untuk formulasi dispersi padat. Berdasarkan penelitian tersebut dan berangkat dari asumsi interaksi kompleks obat-PEG dan/tween 80 serta asumsi perubahan permeabilitas membran karena bahan-bahan tambahan yang bersangkutan, telah dilakukan penelitian perubahan ketersediaan hayati dengan bahan obat asetosal dan bahan tambahan campuran PEG 400 - tween 80 (9:1 dan 1:9) dalam berbagai komposisi (Riswaka, 1993b). Kemudian penelitian yang sejalan,

dengan penggunaan bentuk dispersi padat sulfamethazine dan sulfametoksazole dalam campuran PEG padat - tween 80 (1:1) pada berbagai komposisi telah dilakukan pula (Riswaka, 1994).

Hasilnya menunjukkan bahwa bahan tambahan meningkatkan ketersediaan hayati relatif obat-obat yang bersangkutan sebagai akibat modifikasi membran tempat absorpsi.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, untuk menghimpun data pendukung yang lebih lengkap tentang proses interaksi kompleks obat-PT dan modifikasi membran, maka dilakukan penelitian ini.

METODOLOGI

Bahan : obat yang dipilih adalah asetosal (diperoleh dari PT Konimex, *pharmaceutical grade*). Bahan lain adalah asam salisilat, tween 80, PEG 4000 (dari PRAFA, *pharmaceutical grade*), etil asetat, asam trikloro asetat, etanol, dan asam klorida (semua E. Merck, *p.a.*), larutan heparin steril, serta kelinci jantan yang berumur ± 4 bulan dan bobotnya ± 2 kg, serta telah dipersiapkan dalam kondisi laboratorium.

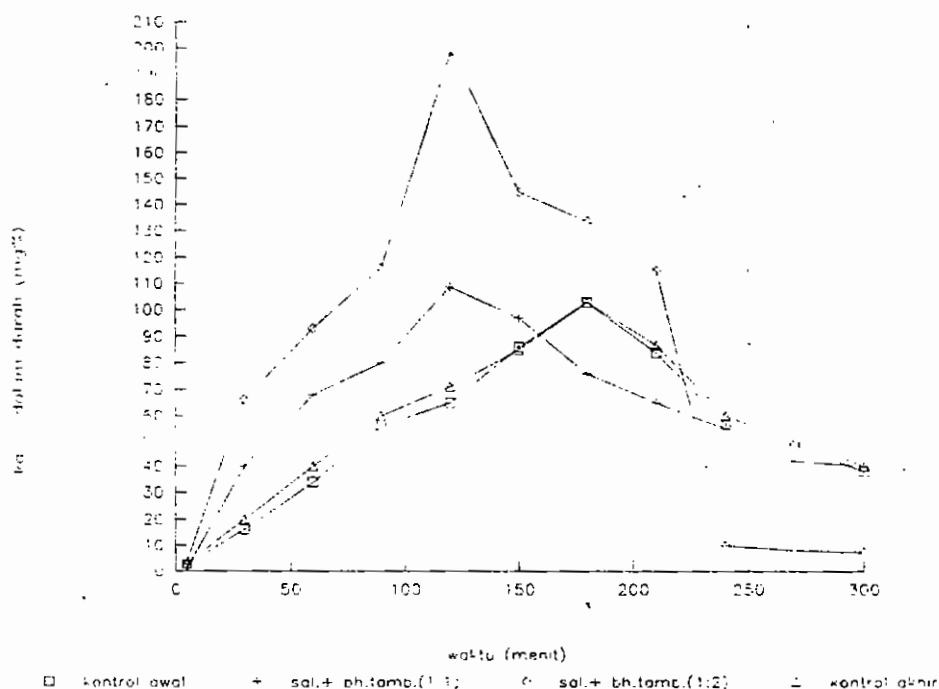
Alat : Spektrofluorometer (Hitachi F 4000).

Jalan penelitian : sediaan kapsul berisi zat aktif (300 mg) yang didispersikan dalam campuran (1:2) PEG 4000 - tween 80 (PT) dengan perbandingan obat : PT (1:1) dan (1:2), diberikan kepada kelinci jantan yang sebelumnya dipuasakan, dipilih rancangan sama subyek. Darah diambil dari vena belakang telinga pada waktu-waktu tertentu, kemudian ditetapkan kadar obat dalam darah secara spektrofotometrik (Hitachi F 4000 menurut metode Street dan Schenk (1981) yang telah diuji untuk laboratorium yang bersangkutan. Data diungkapkan dalam bentuk kurva hubungan antara kadar obat dengan waktu pengambilan sampel, kemudian ditetapkan parameter ketersediaan hayati, yaitu luas daerah di bawah kurva (AUC^{0-t}), kadar puncak (C_{max}), dan waktu puncak (t_{max}), dan tetap-an kecepatan absorpsi (k_a). Selanjutnya hasil-hasil uji dianalisis menurut *analysis of variance (anova)* diteruskan dengan uji *non-orthogonal contrast*.

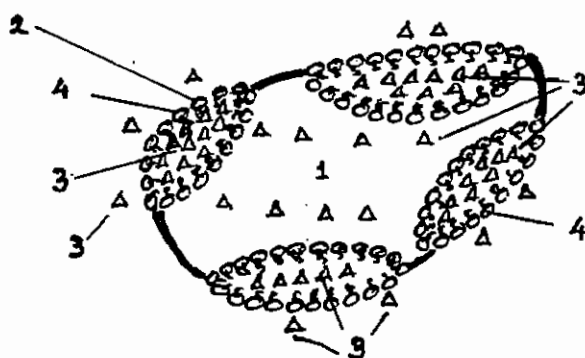
HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji validitas terhadap metode analisis memberikan perolehan kembali sekitar 97% - 104%, dengan kesalahan acak sekitar 1% - 6%, pada eksitasi 308 nm dan emisi 442 nm. Data uji penelitian yang diperoleh disajikan pada gambar 1, 2, dan tabel I.

Selanjutnya data yang diperoleh menunjukkan bahwa penambahan PT mempertinggi tetapan kecepatan absorpsi obat sekitar 121% - 163%, dan ketersediaan hayatinya. Peningkatan tersebut bermakna pada penggunaan PT dengan 2 komposisi, sementara itu antara penggunaan PT komposisi 1:1 (B) maupun 1:2 (C) juga berbeda pada batas kepercayaan 90%. Hal itu sesuai dengan fungsi PT yang mampu mempertinggi kecepatan pelarutan obat, lewat mekanisme karakteristik



Gambar 1. Kurva hubungan antara kadar Salisilat dalam Darah dengan Waktu.



Gambar 2. Skema hipotetik komponen penyusun sediaan.

1. PEG padat bagian kristalin, 2. PEG padat bagian amorf, 3. Molekul obat yang terdispersi dalam PT, 4. Tween 80

Tabel 1. Hasil Perhitungan Parameter Ketersediaan Hayati Salisilat dan Tetapan Kecepatan Absorpsi.

Parameter	Perlakuan			
	(A) Purata (\pm SD)	(B) Purata (\pm SD)	(C) Purata (\pm SD)	(D) Purata (\pm SD)
AUC^{0-5}	16.970,22 (\pm 232,34)	19.491,86 (\pm 256,74)	26.847,24 (\pm 199,88)	17.208,60 (\pm 195,68)
C_{max}	78,96 (\pm 2,03)	82,99 (\pm 9,40)	123,40 (\pm 2,97)	80,01 (\pm 0,50)
t_{max}	112,6 (\pm 1,34)	102,62 (\pm 4,48)	58,60 (\pm 1,34)	113,20 (\pm 1,64)
k_a	0,0147 (\pm 0,0005)	0,0179 (\pm 0,00032)	0,0241 (\pm 0,0001)	0,0143 (\pm 0,0001)

Keterangan : T = perlakuan, AUC^{0-5} = luas daerah di bawah kurva hingga jam ke 5 (mg% menit), C_{max} = kadar puncak (mg%), t_{max} = waktu puncak (menit), k_a = tetapan kecepatan absorpsi (menit⁻¹), A = kontrol awal, B = salisilat : (PEG 4000 - tween 80 1:2) = 1:1, C = salisilat : (PEG 4000 - tween 80 1:2) = 1:2, D = kontrol akhir

masing-masing, sehingga obat yang siap ter- absorpsi lebih banyak. Mengingat pola susunan PT menurut penelitian Morris dkk. (1992), yaitu tween 80 terdispersi pada bagian amorf komponen penyusun PEG padat, maka letak obat yang paling mungkin (*favourable*) adalah pada lapisan batas PT agar terikat proporsional pada tween 80 dan terdispersi proporsional pula dalam PEG padat tersebut (Gambar 2). Dengan demikian, pada saat pembawa PT terlarut/ terencerkan oleh cairan di sekitar membran tempat obat terabsorpsi, obat terdispersi molekular dalam keadaan terlingkupi *dissolution enhancer* sehingga mudah "terlarut" dan segera terabsorpsi.

Analisis parameter ketersediaan hayati yang diperoleh, tampak bahwa pada PT komposisi 1:1 (B) dan 1:2 (C) menunjukkan perbedaan t_{max} yang nyata dan semakin pendek, sementara itu parameter AUC^{0-5} dan C_{max} justru nyata semakin meningkat. Mengingat perlakuan C mengandung PT lebih banyak daripada perlakuan B, maka peningkatan AUC^{0-t} dan C_{max} , serta perpendekan t_{max} merupakan bukti tidak langsung bahwa membran absorpsi telah termodifikasi strukturnya oleh

kehadiran PT sehingga berubah permeabilitasnya. Pembahasan yang bersangkutan berdasarkan fenomena bahwa pada kadar PT yang relatif tinggi tersebut fungsi *dissolution enhancer* relatif tetap/berbeda mekanismenya, serta berdasarkan asumsi bahwa hasil proses *renewal* periodik pada membran akan menghasilkan struktur (permeabilitas dan integritas) yang mirip pada subyek uji yang sama.

KESIMPULAN

Penggunaan campuran (1:2) polietilen glikol 4000 - tween 80 meningkatkan tetapan kecepatan absorpsi menjadi sekitar 121% pada komposisi 1:1 dengan obat, dan menjadi sekitar 163% pada komposisi 1:2. Sementara itu AUC^{0-t} meningkat menjadi 114% dan 158%, C_{max} meningkat menjadi 105% dan 156%, dan t_{max} turun menjadi 91% dan 52% dibandingkan dengan kontrol, yang berarti campuran bahan tambahan meningkatkan ketersediaan hayati salisilat.

Saran.

Penetian dengan obat dan bahan tambahan yang lain serta kemungkinan terjadinya proses-proses yang bersangkutan masih perlu dilakukan.

Ucapan terima kasih

Diucapkan terima kasih kepada Ibu Dra. Nurlaila, Apt atas sarannya pada percobaan hewan dan proses pengolahan data sehingga makalah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Attia, A.M., Kasem, A.M., dan Safwat, M.S., (1988). "In-Vivo Performance of (3H) Dexamethasone Ophthalmic Fil Delivery Systems in the Rabbit Eye", *Intern. J. Pharm.*, 47, 21-30.
- Attwood, D., dan Florence, A.T. (1985), *Surfactant Systems*, 1st Ed., reprinted, Chapman & Hall, London-New York, bab 7 dan 10.
- Kurosaki, Y., Hisaichi, S., Hamada, C., Nakayama, T., dan Kimura, T., (1988), "Effects of Surfactant on the absorption of Salicylic acid from Hamster Cheek Pouch as a Model of Keratinized Oral Mucosa", *Intern. J. Pharm.*, 47, 13-9.
- Lefkowitz, R.J., Coran, M.G., dan Stiles, G.L., (1984), "Mechanisms of membrane-Receptor Regulation", *The New England J. Medicine*, No. 24, Vol. 310, 1570-9.
- Morris, K.R., Kripp, G.T., Serajuddin, A.T.M., (1992), "Structural Properties of Polyethylene-glycol-Polysorbate 80 Mixture, A Solid Dispersion Vehicle", *J. Pharm. Sci.*, 81, (12), 1185-8.
- Polderman, J., (1990), *Introduction to Pharmaceutical Production*, Novib, The Hague, 10-27, 89-130.
- Riswaka S., (1988), "Pengaruh Tween 80 terhadap Kecepatan Pelarutan dan Daya Antibakteri Kloramfenikol", *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.

- Riswaka S., (1990), "Perbandingan Penggunaan PEG 400 dan Tween 80 pada Uji Kecepatan Pelarutan dan Daya Penetrasi Kloramfenikol lewat membran", *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Riswaka S., (1991), "Uji Penetrasi Suspensi Sulfametoksazole dalam Larutan Tween 80 Kadar Relatif Tinggi lewat Membran Usus Kelinci Jantan", *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Riswaka S., (1992a), "Analisis Kualitatif terhadap Kompleks Sulfonamide dengan Tween 80", *Proceeding PAOM I, Yogyakarta*, 328- 335.
- Riswaka S., (1992b), Uji Interaksi Kompleks Sulfadiazine- Polisorbat 80 dan Modifikasi Membran Usus Tikus Putih Jantan dengan Data Ketersediaan Hayati, *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Riswaka S., (1992c), Uji Interaksi KOMpleks Sulfamethazine-Tween 80 dan Modifikasi Membran Usus Tikus Putih Jantan dengan data ketersediaan Hayati, *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Riswaka S., (1993a), "Perbandingan Penggunaan PEG 400 dan Tween 80", *Medika*, 10, Th. 19, Oktober, 15-17. *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Riswaka S., (1993b), " Interaksi Kompleks Obat-Campuran Surfactan dan Modifikasi Membran Absorpsi Obat menurut Data Ketersediaan Hayati, *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Riswaka S., (1994), "Analisis Peningkatan Ketersediaan Hayati Dispersi Padat Sulfamethazine dan Sulfametoksazole dalam campuran Polietilen Glikol (PEG) - Tween 80 (1:1), *Mon Mata*, 15, 2-11.
- Riswaka S., Sri Pujiyanti, dan Wahyu C.D. (1988), "Tween 80, Uji Kecepatan Pelarutan dan Penetrasi Obat lewat Membran", *Temu Ilmiah, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Riswaka S., dan M. Amroni (1991), "Uji Penetrasi Suspensi Sulfamerazine dalam Larutan Tween 80 Kadar Relatif Tinggi lewat Usus Tikus Putih Jantan", *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Riswaka S., dan M. Amroni, (1993), Interaksi Kompleks Polietilen glikol 400-Asetosal dan Ketersediaan Hayatinya, *Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta*.
- Street, W.K.Jr., dan Schenk, H.G. (1981), "SPectrofluorometric Determination of Acetylsalicylic Acid as an Impurity in Pharmaceutical Preparation", *J. Pharm. Sci.*, 70, 641-6.